

EFFEKT AV FYSISK AKTIVITET PÅ SIRKULERENDE LEPTIN-NIVÅ

Navn: Kristina B. Slåtsve
Kull: H99

Veileder:

Janne E. Reseland, Senter forbiomaterialforskning, Det Odontologiske fakultet,
jreselan@odont.uio.no



ABSTRACT

Leptin is a 167-amino-acid product of the *ob* gene, which is produced primarily by adipocytes. Although originally associated with the central regulation of satiety and energy metabolism, there is now increasing evidence that leptin may be an important mediator of several peripheral physiological phenomena. Although there is a clear relationship between body mass index (BMI) and plasma leptin concentrations, there are great individual variations indicating that other factors than fat mass regulates the production. How do life style parameters like physical activity affect leptin?

Several studies have been performed looking at the effect of exercise, both after single events and after long-term exercise training with duration up to one year, on circulating leptin levels. The results suggest that there might be a reduction in circulating leptin levels after a single bout of exercise, but this reduction is seen after a 24-48 hour period and is related to energy imbalance. Long term training may alter leptin levels, but there are disparate findings. Some studies report no effect of training on leptin concentrations when correcting for fat-/weight loss, while others do observe a reduction in leptin concentrations also after adjusting for changes in fat mass. The different studies vary greatly in number of individual included, gender and the overall experimental design, and only a few studies have an individual control group.

My overall conclusion is that exercise reduces circulating levels of leptin, however the effect is linked to energy status and metabolism.

1. INNLEDNING

1.1. GENERELT OM LEPTIN OG LEPTIN-RESEPTOR

Leptingenet ble første gang beskrevet i desember 1994, av Zhang et al. (1). Genet som koder for leptin finnes på kromosom 7 hos mennesket. Genet er sammensatt av tre eksoner og to introner. Proteinet består av 167 aminosyrer. Før leptinet frigjøres, spaltes et signalpeptid på 21 aminosyrer av. Leptin sirkulerer i blodet som et 16 kDa-peptid, enten i fri form eller bundet til protein.

Leptin er et protein i den hematopoetiske cytokinfamilien. Leptin syntetiseres og skilles ut fra fettvev, men det er også påvist at genet uttrykkes i placenta (2), brystkjertel (3), skjelettmuskulatur (4) og i epitelet i mageslimhinnen (5). I fostre er leptin mRNA også påvist i beinceller, hårceller og i hjertet (6). Fritt leptin er antatt å være den aktive formen. Det meste av leptin hos voksne stammer fra fettvev.

Reseptoren som leptin binder seg til, er påvist både i ulike områder av sentralnervesystemet, og i tillegg i en rekke andre organer som lever, hjerte, tarm, fettvev, lymfeknuter, prostata, ovarier, lunger og nyrer, og på hematopoetiske stamceller. Reseptoren består av et enkelt transmembranprotein og en ekstracellulær og intraellulær del, og den tilhører cytokin-klasse 1-reseptorfamilien. Det er nå beskrevet tre hovedformer av reseptoren: en kort form med et kort intracellulært domene, en lang form med et langt intracellulært domene, og en sekretorisk og sirkulerende form som mangler transmembran og intracellulært domene. Den sekretoriske formen av reseptoren binder sirkulerende leptin, og man antar at dette reduserer konsentrasjonen av fritt, og trolig aktivt, leptin i plasma. Trolig er 10 % av sirkulerende leptin bundet til leptinreseptoren i plasma. I den ventrikulære del av hypothalamus og i plexus choroideus dominerer reseptoren med den lange intracellulære delen. Man tror at denne reseptoren medierer det meste, kanskje alt, leptinsignal. I plexus choroideus finnes også den korte reseptorformen. Trolig fungerer denne ikke i signaloverføringen fra leptin, men transporterer leptin over blod-hjerne-barrieren.

Både fødeinntak, kjønnsmodning, reproduksjon, immunrespons, hematopoese, angiogenese, beinvekst og metabolske hormoner er perifere responser regulert av leptin. Leptin modifierer insulin, glukose og fettsyreomsetningen. Leptin hemmer transkripsjonen og sekresjonen av insulin og stimulerer sukkertransporten i tynntarmen. Samtidig stimulerer leptin fettsyremetabolismen (9).

Det er en sterk korrelasjon mellom leptin-mRNA og leptin-nivået i plasma og kroppsmasse indeks (BMI; Body Mass Index; kg/meter²) og mengden fettvev i kroppen. Jo fetere en person er, desto høyere vil plasmakonsentrasjonen av leptin være. Dette skyldes nok høy produksjon fra økt fettmasse, og ikke redusert halveringstid. I tillegg moduleres leptin av energibalansen, dvs. reduseres ved faste. Plasmakonsentrasjonen av leptin er negativt assosiert med målinger av sult og sultrelaterte variabler.

Hos fete individer er en høyere andel av totalt leptin fritt i plasma. Dette kan tyde på at man kan utvikle resistens mot fritt leptin ved overvekt.

Transport av leptin i hjernen er et mettbart system. Hos fete personer er kapasiteten lavere enn hos normalvektige, og den relative hastigheten av leptintransport over blod-hjerne-barrieren er lavere hos overvektige.

1.2 REGULERING AV LEPTIN-NIVÅET I PLASMA

Leptin fjernes fra sirkulasjonen ved at nyrene tar opp ca 80%. Da svært små mengder leptin er funnet i urin, blir trolig mesteparten av leptin som filtreres i glomeruli reabsorbert eller metabolisert. Også andre vev har betydning for nedbrytning og fjerning av leptin fra plasma.

Leptin bindes til modifisert alfa2-makroglobulin i plasma, og dette komplekset binder seg så til alfa2-makroglobulin-reseptor/LDL-reseptorrelatert protein (LRP) og kan tas opp av ulike celler. Mengden alfa2-makroglobulin vil dermed kunne påvirke biotilgjengeligheten av leptin i plasma.

1.3 KJØNNSFORSKJELLER

Kvinner har en høyere leptinkonsentrasjon enn menn. Denne er høyere enn det som kan forklares ut fra mengden fettvev. Forskjellene mellom kvinner og menn skyldes mengden kjønnshormoner, og testosteron senker leptinproduksjonen. In vitro eksperimenter med humane adipocytter har demonstrert at testosteron og dihydrotestosteron begge undertrykker leptinkonsentrasjonen med opp til 62%. Mekanismen bak dette er ukjent. Androgenenes hemmende effekt på leptinproduksjonen er større enn østrogenets stimulerende virkning. Videre er leptinsekresjonen større i subkutan enn visceralt fettvev, og kvinner har en større andel subkutan fett enn menn. Hos gutter sees en kraftig økning i leptinkonsentrasjonen før puberteten (9). Hos kvinner ser man en økning i sirkulerende leptin ved menarke (7).

Leptin kan være en viktig faktor i reguleringen av når puberteten starter. Tynne jenter kommer senere i puberteten, og ovulasjonen kan stoppe hos svært tynne kvinner. Leptin stimulerer til modning av egg og til eggøsning hos kvinner. Både mennesker og dyr født uten leptin eller funksjonell reseptor, vil ikke bli kjønnsmodne. Dette indikerer at fettvev produserer et signal som regulerer reproduksjonen, og dermed signaliserer at energilagrerne er adekvate for reproduksjon. Dette signalet kan være leptin (9).

1.4 LEPTINPRODUKSJON I PLACENTA

Under graviditet produseres leptin i trofoblaster i placenta, og leptin-nivået i fosteret er økende. Leptinet skilles trolig ut i sirkulasjonen til både mor og foster. Kjønnsforskjellene i leptinuttrykket er også gjeldene hos foster. Leptinkonsentrasjonen i plasma er høyere dersom fosteret er en jente enn om det er en gutt, noe som indikerer at fosterets kjønnshormoner påvirker produksjonen og utskillelsen av leptin fra placenta (34).

1.5 DØGNVARIASJONER

Leptin-mRNA i fettvev øker om natta. Undersøkelser har vist at konsentrasjonen av leptin i plasma når et minimum midt på dagen, for så å øke, og nå et maksimum om morgenen rett etter frokost (9, 10). Undersøkelser har vist at døgnvariasjonen endrer seg med måltidsrytmen, og ikke søvnmonsteret (10). Trolig frigjøres leptin til plasma i pulser, 32 pulser per døgn (8). Både glukokortikoider og insulin øker produksjon av leptin i fettvev, og det er trolig at dette kan være noe av forklaringen bak døgnvariasjonene.

1.6 MATINNTAK

Under faste reduseres både plasmanivået av sirkulerende leptin og leptin-mRNA i fettvev. Ved lang tids faste er verken sirkulerende leptin eller leptin mRNA detekterbare. Den raske reduksjonen i plasma-leptinnivået ved faste tyder på at frigjøringen av leptin også er regulert av andre faktorer enn mengden fettvev. Man antar at leptin er involvert i reguleringen av den fysiologiske tilpasningen til sult. Dette beskytter organismen mot et for stort energiforbruk når det er begrenset tilgang på mat. Evolusjonsmessig har sult vært den største trusselen. Personer med Anorexia nervosa har også svært lave leptinverdier (9). Dersom matinntaket økes, vil leptinverdiene øke til normale verdier før normal vekt er oppnådd (9).

Ulike studier har gitt ulike svar på spørsmålet om hvor vidt akutte endringer i insulin- og glukosenivået i plasma har akutte påvirkninger på leptin-nivået. Enkelte har hevdet at akutte økninger i glukose eller insulin ikke har noen signifikant sammenheng med leptin-nivået, og Dagogo-Jack et al. (32) fant at glukose og insulin har minimale effekter på plasma leptin. Koalaczynski et al. (11) hevder at kronisk hyperinsulinemi hever leptinkonsentrasjonen i plasma, mens Wisse et al. (28) mener at langvarige endringer i energiinntaket endrer leptinkonsentrasjonen uavhengig av fettmassen. Friedman hevder at leptin ikke øker signifikant etter et måltid, og leptin i seg selv fører ikke til at man slutter å spise (9). Nyere studier som er kontrollert for faste viser at måltider og insulin har en akutt effekt på leptinkonsentrasjonen (7, 12). Insulin øker produksjonen av leptin, og undersøkelser gjort med faste i mer enn 72 timer kombinert med opprettholdelse av plasmanivået av glukose og insulin, resulterer i stabile leptinkonsentrasjoner. Dette understreker at insulin og kanskje også glukose, spiller en rolle i reguleringen av leptinkonsentrasjonen (34).

Tilførsel av heksosaminer øker leptin-mRNA-nivået i fettceller og muskelceller. Heksosaminstoffskiftet er beskrevet som en mulig intracellulær metthetssensor, og kan være koblingen mellom energiinntak og frigjøringen av leptin.

Det er vist at overspising øker sirkulerende leptin.

Leptin er ikke en metthetsfaktor. Friedman (9) beskriver leptinets rolle som et feedback-hormon fra fettvev til hypothalamus. Resultatet er at leptin modulerer størrelsen på fettvevet, og kan på denne måten indikere at kroppsvekten i signifikant grad er under endokrin kontroll. Systemet som kontrollerer matinntak og energibalanse kan deles i et korttids- og et langtidssystem. Plasma glukosekonsentrasjon, kroppstemperatur, aminosyrer i plasma, cholecystokinin (CCK) og andre hormoner kan alle modulere måltidsmonsteret, dvs. sult- og metthetsfølelsen, og er deler av korttidssystemet. Langtidssystemet balanserer matinntaket og energiforbruket, og er derfor svært viktig i reguleringen av kroppens energilagre. Leptin ser ut til å ha sin effekt innen langtidssystemet, og påvirker størrelsen på matinntaket sammenlignet med energiforbruket (9).

1.7 HVA PÅVIRKER LEPTINEKSPRESJONEN I ADIPOCYTTENE?

Både testosteron, adrenalin, noradrenalin, tiazolidindioner, PPAR-gamma (peroksisjon-proliferator-aktiver reseptor) og beta-3-agonister reduserer leptinproduksjonen i adipocytene. Katekolaminer hemmer leptinproduksjonen. Glukokortikoider og insulin øker leptinproduksjonen i fettvev. Det samme gjør veksthormon (7).

Tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa) produseres også i fettceller. Det kan øke utskillelsen av leptin fra adipocytene ved direkte effekt på fettcellene. Trolig kan dette ha en sentral effekt og bidra til å hemme vektøkning (34). Presyntetisert leptin lagres i fettcellene, og kan derfor gi rask økning i plasmanivået uten nysyntese. Store adipocytter inneholder mer leptin enn små adipocytter i samme individ (7).

1.8 MÅLORGANER

Konsentrasjonen av så vel leptin som andre afferente signaler, som f.eks. glukose, registreres av grupper av neuroner i hypothalamus og i andre regioner av hjernen. Ved sult vil leptinkonsentrasjonen synke, og dette resulterer i endret adferd og hormonelle og metabolske responser. Trolig er det ulike typer neuroner som responderer på økte eller reduserte leptinkonsentrasjoner (8).

I den venteromediale del av hypothalamus vil bindingen av leptin til leptinreseptorer regulere faktorer som:

- AGRP (agoutirelatert peptid), som stimulerer til matinntak
- NPY (neuropeptid Y), som stimulerer til matinntak (nedreguleres av leptin)
- POMC (proopiomelanokortin), induserer anorektisk respons (oppreguleres)

Dette signalet kan igjen påvirke neuroner i laterale hypothalamus, og via melaninkonsentrerende hormon (MCH) og orexin, kan dette direkte eller indirekte regulere appetitt og matinntak. I tillegg vil binding av leptin til spesifikke reseptorer øke energiforbruket.

Både NPY/AGRP, og orexin øker appetitten, og disse nedreguleres av leptin. Disse påvirker neuroner med forbindelse til paraventrikulære nukleus (PVN), som er et integrerende senter, med appetittmodifiserende neurotransmittere som NPY, alfa-MSH, noradrenalin, serotonin og opioid reseptor.

Alfa-MSH (en POMC metabolitt) og corticotropin releasing factor (CRF) hemmer appetitten, og disse oppreguleres av leptin.

Leptin kan ved negativ feedback nedregulere insulin-mRNA-nivået. Leptin kan derfor under visse forhold ha vektreduserende effekt ved å redusere insulin-nivåene.

Leptin har også den effekten at det stimulerer sukkertransporten i tynntarmen. I tillegg virker leptin som en vekstfaktor i hjerne og bein. Leptin har en direkte mitogen effekt på CD4⁺ celler, det vil si T-hjelpeceller og cytotoxiske lymfocytter med CD4 overflatemolekyl, og det virker også å endotelceller og øker angiogenesen, men kun ved høye konsentrasjoner av leptin. Leptin modulerer funksjonen av pancreas-celler in vivo (13).

Leptins hovedfunksjon er sannsynligvis å hindre triglyseridoverbelastning i andre vev enn fett ved å stimulere fetttsyremetabolismen. Ved binding til reseptorer i hypothalamus stimuleres kroppen til redusert matinntak og økt energiutnyttelse. En økning i leptinkonsentrasjonen i blodet vil føre til fetttsyreoksidasjon og en reduksjon av fettmassen. Mekanismen bak denne reaksjonen er ikke kjent. Den økte fetttsyreoksidasjonen er ikke begrenset til fettvev, den kan også sees i andre celletyper

(13). Dersom leptinkonsentrasjonen går ned, vil dette føre til en økning i fettavleiringen.

2. PROBLEMSTILLING

Det er store individuelle variasjoner i leptin-nivået, også hos personer med samme kjønn, vekt og fettmasse. Livsstilsparametre spiller trolig en stor rolle her, og ulik kostholdssammensetning kan kanskje forklare noe av denne variasjonen. Også individuelle variasjoner i fysisk aktivitet kan tenkes å påvirke leptin-nivået. I denne oppgaven har jeg valgt å studere litteratur som belyser eventuelle endringer i leptin-nivået som et resultat av fysisk aktivitet.

3. AVGRENSING AV OPPGAVEN

De ulike undersøkelsene kan grupperes etter hvorvidt de har undersøkt akutte endringer i leptinkonsentrasjonen, altså endringer etter én enkel treningsøkt, eller om de har sett etter endringer ved trening over lengre tid.

Jeg vil først ta for meg de undersøkelsene der man har sett etter akutte endringer i leptinkonsentrasjonen etter én enkelt treningsøkt. Deretter omtales studier hvor man har sett etter eventuelle langvarige endringer i leptin-nivået, altså studier der personene fulgte et treningsprogram over tid.

Jeg har valgt å konsentrere oppgaven om utholdenhetstrening og eventuelle endringer i leptin, da det er gjort svært få studier som omfatter styrketrening og leptinkonsentrasjon i plasma. Undersøkelsene jeg har tatt for meg, har enten omhandlet løp, gange, ergometersykling eller aerobictrening.

Intensiteten på treningen varierer i de ulike undersøkelsene. Jeg vil komme nærmere tilbake til dette når jeg henviser til de enkelte artiklene.

Noen av studiene omhandler bare menn, andre bare kvinner, mens noen har målt og sammenlignet leptinkonsentrasjonen hos både kvinner og menn. Noen av studiene er av sportsutøvere og godt trente personer, mens andre viser til undersøkelse gjort av utrente og også eventuelt overvektige personer.

Enkelte av studiene er designet slik at forsøkspersonene også har fulgt en fastsatt diett. Forsøkene er også forskjellige med hensyn til hvorvidt forsøkspersonene har spist før treningen og målingene ble tatt.

4. RESYME AV FUNN

4.1 AKUTTE ENDRINGER I LEPTINKONSENTRASJONEN / ÉN ENKELT TRENINGSSØKT

4.1.1. UNDERSØKELSER SOM HAR VIST ENDRINGER I LEPTINKONSENTRASJONEN

Artikkel	Kjønn	Varighet	Trente	Utrente	Type trening	Eff på leptin
van Aggel-Ljeisen	♂	4x30 min		x	Kondisjon	↓ hvis energibalanse
Hilton & Loucks	♀		x		Tredemølle	↓hvis energiunderskudd
Elias	♂	8-12 min		x	Tredemølle	↓
Kraemer et al	♀			x	Tredemølle	↑
Olive & Miller	♀	60 min	x		Tredemølle	↓
Koutsari et al.	♀	60 min			Tredemølle	↓
Duclos et al.	♂	120 min	x		Tredemølle	↓

van Aggel-Leijssen et al. (8) studerte 8 friske utrente menn. Disse ble undersøkt under 4 ulike forhold; ingen trening eller trening (2 timer a 4 x 30 minutter, 50% av VO₂ max, svarende til ca 800 kcal) med energibalanse (dvs energi-inntak = energi-forbruk), positiv energibalanse (inntak > forbruk) og negativ energibalanse (inntak < forbruk). Trening kombinert med energibalanse resulterte i 20 % reduksjon i gjennomsnittlig 24-timers leptin-nivå, men ingen endringer i amplituden eller akutt etter trening. Trening og negativ energibalanse endret ikke 24-timers leptin-nivået, og det samme fant man ved trening og positiv energibalanse, men her økte amplituden av 24-timers leptin. Trening kombinert med negativ energi-balanse gav altså ingen endringer i leptin-nivået, men her utelukker ikke forfatterne en type-2-feil.

I Hilton & Loucks (15) studie ble 16 kvinner delt inn i to grupper; én gruppe med og én gruppe uten fysisk aktivitet. Alle forsøkspersonene undersøkt under 2 forhold: ved energibalanse og ved energiunderskudd, der energitilgjengeligheten var redusert med ca 78 %, noe som gav et daglig inntak på ca 430 kcal. Hver undersøkelsesperiode varte i fire dager. Treningen bestod av flere intervaller med 30 minutters gange på tredemølle ved 70% av aerob kapasitet, med 10 minutter hvile mellom intervallene, til forbrukt 30 kcal/kg fettfri masse/dag. Man fant at redusert energitilgjengelighet reduserte både gjennomsnittlig 24-timers leptin-nivå og amplitude med henholdsvis -72 % og - 85 % hos de som ikke trente, og -53 % og -58 % hos de som trente. Stress ved trening, definert som alt assosiert med trening bortsett fra energikostnadene, hadde ingen innvirkning på døgnvariasjonen av leptin.

I en undersøkelse gjort av Elias et al. (17), fant man også en reduksjon i leptinkonsentrasjonen etter en enkelt treningsøkt. Forsøket ble gjort på 7 utrente menn i alderen 26 til 52 år, gjennomsnittsalder 37 år, alle med en BMI > 25. Personene sprang på tredemølle til utmattelse, 8 -12 minutter. Max-puls varierte

mellom 179 og 208 slag per minutt. Baseline leptinkonsentrasjon hadde klar sammenheng med BMI. Blodprøvene ble tatt umiddelbart etter treningen, og så etter 15, 30, 60, 120, 150 og 180 minutter. Analysene viste at leptin-nivået sank signifikant ($P < 0,01$) fra baselineverdier til verdier ca 15 % lavere 30 til 120 minutter etter treningen. Videre undersøkelser viste at serum IGF-I økte ($P < 0,01$) etter treningen, og nådde en topp etter 15 til 30 minutter. Etter dette sank verdiene igjen, til ca 15 % under baseline etter treningen.

Kraemer et al. (18) undersøkte 7 kvinnelige løpere i alderen 14 til 16 år, som sprang til utmattelse på tredemølle med utgangsfart 8,0 til 8,8 km/time, som så ble økt frem til individuelt maksimum. Undersøkelsen ble gjort 3 ganger i løpet av en 7-ukers periode. Man fant akutte endringer i leptin-nivåene i hvert av de 3 tilfellene, i form av en økning i leptinkonsentrasjonen etter hver treningsøkt. Derimot fant man ingen langvarige endringer i leptinkonsentrasjonen i løpet av de 7 ukene.

Olive & Miller (14) lot 9 friske menn i alderen 22 til 33 år gjøre to tester på tredemølle med en ukes mellomrom. Begge testene ble gjort etter 12 timers faste. Den ene testen var en maksimal gradert test der forsøkspersonene løp til utmattelse, mens den andre var løp i 60 minutter, med en arbeidsbelastning svarende til ca 70% av maksimalt O₂-opptak, og et totalt energiforbruk på ca 900 kcal. Blodprøvene ble tatt rett før og rett etter treningen, og etter 24 og 48 timer. Resultatet viste at det ikke var noen endringer i leptinkonsentrasjonen etter treningsøkten med kort varighet og høy intensitet (~200 kcal), mens det etter løp i 60 minutter var en reduksjon i plasma-leptin 24 og 48 timer etter løpet på henholdsvis 18% og 40%.

Koutsari et al. (23) tar i sin artikkel utgangspunkt i at både en diett med høyt karbohydratinnhold og trening påvirker sirkulerende leptin. I studien, som omfattet 8 postmenopausale kvinner, med en BMI på $26,4 \pm 2,3$ kg/m², målte man fastende leptin og leptinkonsentrasjonen etter et fettriikt måltid, etter 3 dager på en karbohydratfattig diett (35 % av energi-inntak fra karbohydrater, 50 % fra fett og 15 % fra protein), eller 3 dager på en karbohydratrik diett (70 % karbohydrater, 15 % fett, 15 % protein) med og uten 60 min gange på tredemølle daglig. Resultatene viste at fastende leptin var signifikant høyere ($P < 0,05$) etter den karbohydratrike dietten enn etter både den karbohydratfattige dietten og den karbohydratrike dietten med trening. Både fastende og ikkefastende leptin var høyere etter den karbohydratrike dietten uten trening sammenlignet med trening. Fastende s-insulin var lavere ($P = 0,03$) etter karbohydratrik diett med trening enn etter samme diett uten trening. Målinger tatt etter måltid viste at insulinresponsen var signifikant lavere etter karbohydratrik diett med trening enn etter både karbohydratfattig og -rik diett uten trening. Det var en sterk, positiv lineær sammenheng mellom insulinresponser og leptinkonsentrasjoner 6 timer etter måltidene. Dette gjaldt i alle 3 forsøkene.

Duclos et al. (26) undersøkte 8 mannlige løpere, med en gjennomsnittsalder på 41 år, under to forskjellige forhold: a) 4 timer stillesittende og b) 2 timer løp ved 65 til 75 % av VO₂ max og 2 timer stillesittende, der personene inntok en 500 kcal frokost før undersøkelsen startet, for å kontrollere for faste. Man fant en 30 % reduksjon i leptinkonsentrasjonen i b).

De fleste studiene finner en akutt reduksjon i sirkulerende leptin nivå etter trening, men dette er relatert til energistatus. van Aggel-Leijssen et al. (8) konkluderer med at 24-timers leptinkonsentrasjonen korrelerer med 24-timers-konsentrasjonen av frie fettsyrer, og kombinasjonen av konsentrasjonen av frie fettsyrer og glukosekonsentrasjonen kunne nesten fullt ut forklare variasjonen i leptinkonsentrasjonen i de ulike forsøkene. Resultatet fra denne studien samsvarer

med det Olive & Miller (14) fant i sin studie. Da leptin er svært sensitivt til og endrer seg ved negativ energibalanse, er det viktig å designe studier som kan se på effekten av treningen isolert, og skille denne fra endringer i energibalansen (16).

Hilton & Loucks (15) mener en viktig observasjon fra deres studie, er at leptin ikke responderer på energiinntak eller -forbruk per se, men virker som en sensor på differansen mellom energiinntak og -forbruk. Mekanismen bak dette er ikke klarlagt, men man foreslår at leptin kan fungere som et svar på endringer i karbohydrattilgjengeligheten.

I en kommentar til van Aggel-Leijssen (2), hevder Hilton & Loucks (15) at den reduserte 24-timers gjennomsnittsverdien av leptin ved energibalanse van Aggel-Leijssen fant, også burde være observerbar i deres studie, da den varte over flere dager og treningsmengden var større.

Hickey et al. (16) sammenligner i sin artikkel studiene gjort av van Aggel-Leijssen et al. (8) og Hilton & Loucks (15). Der Hilton & Loucks fant at en 78 % reduksjon i energitilgjengeligheten reduserte leptinkonsentrasjonen i plasma, fant van Aggel-Leijssen et al. (8) ingen slik reduksjon i leptin ved 28 % negativ energibalanse i 24 timer. Dette kan tyde på at det er en terskelverdi i reduksjonen av energitilgjengeligheten som må nås for å endre leptindøgnrytmen. Alternativt kan det være en kjønnsforskjell i leptinets sensitivitet til endringer i energitilgjengeligheten. Det er også mulig at den moderate negative energibalansen på – 28 % vil kreve mer enn 24 timer for å påvirke leptinrytmen. Hickey et al. (16) henviser til to studier som har vist at intracellulære produkter av glukosemetabolismen er involvert i reguleringen av leptinsekresjonen. Videre henviser Hickey et al. (16) til to studier som har vist at intracellulære produkter av glukosemetabolismen er involvert i reguleringen av leptinsekresjonen.

Fisher et al. (12) kommenterer de ulike resultatene i (8) og (15) med at det i studien utført av van Aggel-Leijssen var et energiunderskudd på 28 %, mens det var 78 % reduksjon i energiinntaket i studien utført av Hilton & Loucks.

Elias et al. (17) påpeker at det er en klar sammenheng mellom plasma-leptin og serum-IGF-I-konsentrasjonene hos alle personene før, umiddelbart etter og i de påfølgende prøvene etter treningen. Da en av hovedeffektene av leptin er å regulere den reproduktive funksjonen ved å stimulere gonadotropinsekresjonen, ønsket forfatterne å se om den treningsinduserte nedgangen i serumgonadotropin, særlig LH, kunne være knyttet til leptin. De konkluderer med at en slik sammenheng er mulig, kanskje knyttet til økningen i serum- IGF-I. Nedgangen i leptinkonsentrasjonen er vist å komme før nedgangen i luteiniserende hormon (LH). Det er mulig at nedgangen i leptin-nivået kan sees i sammenheng med økt produksjon av umettede frie fettsyrer under treningen. Dette reflekterer en katabolsk tilstand i fettvevet. Undersøkelser har vist at nivået av umettede frie fettsyrer korrelerer med serum-leptin-nivået.

Kraemer et al. (18) mener det er mulig at den økte leptinkonsentrasjonen de fant, skyldtes en hemokonsentrasjon, men forfatterne påpeker at en slik økning i konsentrasjonen av leptin vil øke eksponeringen av leptin for leptinreseptorene, noe som igjen vil påvirke fysiologien i dette vevet. Forfatterne mener at en lengre treningsperiode, over 7 uker, kanskje ville gitt endringer i leptin-nivået.

Koutsari et al. (23) konkluderer med at en karbohydratrik diett gir høyere fastende leptinkonsentrasjon, og at trening kombinert med en karbohydratrik diett reduserer både fastende og ikkefastende leptin. Forfatterne hevder at årsaken til at disse funnene ikke samsvarer med andre liknende studier, kan være at diettintervensjonene i denne studien var mer ekstreme enn hva som har vært brukt i

andre studier, og at mye av energien kom fra sukker. Leptinreduksjonen ved trening kan være mer uttalt ved karbohydratrik kost. Det hevdes videre, at det kan påvises en økning i leptin 4-6 timer etter inntak av et karbohydratrikt måltid. Fysiologiske økninger i insulin fører til økt leptinkonsentrasjon, muligens via insulinets evne til å øke glukoseopptaket og metabolismen i adipocytene. Moderat trening 12-15 timer før et måltid øker glukoseopptaket i skjelettmuskulatur, og dermed reduseres fettcellenes tilgang på glukose. Dette kan føre til redusert leptinsekresjon fra adipocytene. En annen mulig mekanisme er at katekolaminer, utskilt under trening, reduserer plasmakonsentrasjonen av leptin (23).

Duclos et al. (26) fant signifikante inverse sammenhenger mellom leptin og glyserol og mellom leptin og nivået av frie fettsyrer, men ingen sammenheng med kortisol. Forfatterne nevner muligheten for at trening kan modifisere elimineringen av leptin. Et treningsindusert energiunderskudd kan gi en tilsvarende eller eventuell større reduksjon i leptin sammenlignet med reduksjonen i leptinkonsentrasjonen sett ved faste. Fysiologisk vil en slik reduksjon i leptinkonsentrasjonen øke sultfølelsen, og fremme en hurtig påfylling av energilagrene.

Hvor langvarig den forsinkede leptinresponsen er, og om den er uavhengig av treningstilstanden, er ukjent. Det at man først ser reduksjon i leptinkonsentrasjonen etter 60 minutter trening, og ikke ved kortvarig trening med høy intensitet, kan tyde på at det eksisterer en mekanisme som er sensitiv til energilagrene. På den andre side har data fra flere studier antydning at leptinsekresjonen ikke bare er en funksjon av massen av fettvev. Dette åpner for muligheten for at trening kan ha en direkte effekt på adipocytene eller genuttrykket til leptin.

4.1.2 STUDIER SOM IKKE HAR VIST ENDRINGER I LEPTINKONSENTRASJONEN

Artikkel	Kjønn	Varighet	Trente	Utrente	Type trening	Eff på leptin
Fisher et al.	♂	41 min		x	Sykkel	→
Perusse et al.	♂+♀	10-12 min		x	Sykkel	→
Kraemer et al.	♀	30 min				→
Weltman et al,	♂	30 min				→
Tjorman et al.	♂	max-løp		x	Tredemølle	→
Racette et al.	♂	60 min			Sykkel	→
Hickey et al.	♂	2-2,5 timer	x		Tredemølle	→
Tjorman et al.	♂	60 min		x	Tredemølle	→
Olive & Miller	♂	200 kcal	x		Tredemølle	→

Fisher et al. (12) har i sin studie undersøkt 8 utrente menn, like med hensyn til fettprosent og leptin. Forsøket ble gjort ved å la personene sykle på ergometersykkel, først 5 minutter oppvarming med 50 % av power-output sammenlignet med power-output ved VO2max, så i 5 minutter med 85% av power-output etterfulgt av 3

minutter restitusjon med 50% av power-output. Dette ble gjentatt fire ganger, og den siste restitusjonsperioden varte i 7 minutter. Dette gav totalt 41 minutter trening. En time før forsøket inntok personene et måltid på ca 425 kcal. Blodprøvene ble tatt før måltidet, før treningen startet, og etter 10, 18, 26, 34, 41, 60, 90, 120 og 240 minutter. Blodprøvene ble tatt ved de samme tidene under kontrollen 1 uke etterpå, da uten trening. Resultatene viste at det etter normalisering i forhold til serumprotein ikke var noen økning i serumleptin etter trening. Den økningen man først fant, var sekundær til endringer i blodvolum.

Perusse et al. (19) undersøkte både akutte endringer i leptinkonsentrasjonen etter én enkelt treningsøkt, og langvarige endringer etter 20 uker, der deltakerne fulgte et fastsatt program på ergometersyssel 30 til 50 minutter 3 ganger ukentlig. Femtien menn og 46 kvinner, alle utrente, definert som ingen regelmessig fysisk aktivitet siste 6 mnd, i alderen 17 til 40 år, ble fulgt i 20 uker. Før og etter denne perioden, utførte de en 10 til 12 minutter lang test på ergometersyssel, til utmattelse. Man fant ingen akutte endringer i leptinkonsentrasjonen, og heller ingen endringer etter 20 uker.

Kraemer et al. (20) fant en reduksjon i leptinkonsentrasjonen hos postmenopausale kvinner etter 30 minutter trening med 80 % av VO₂ max, uavhengig av om de fikk hormonbehandling eller ikke, men kontrollstudier viste at denne nedgangen i leptinkonsentrasjonen skyldtes døgnvariasjoner i leptin-nivået.

Weltman et al. (21) fant ingen endringer i leptin-nivået hos unge menn som gjennomførte 30 minutter trening ved, under og over melkesyrenivå. Målingene ble gjort opp til 3,5 timer etter treningen.

Tjorman et al. (22) fant ingen signifikante endringer i leptinkonsentrasjonen opp til 240 minutter etter et maksimal-løp på tredemølle og 60 minutter løp på tredemølle med 50 % av VO₂ max. 6 utrente menn i alderen 18 til 45 år, med en fettprosent mellom 12 og 22 %, gjennomførte testene med en ukes mellomrom. Leptinkonsentrasjonen ble målt før og så 60, 120, 180 og 240 minutter etter forsøkene startet, og ble sammenlignet med målinger gjort i hvile. Ved maksimaltesten sank leptinkonsentrasjonen 7 % sammenlignet med utgangsverdien, mens verdiene sank med 9 % etter 60 minutter løp. Kontrollmålingene viste derimot en reduksjon på 27 %, som en respons på faste, og ut fra dette konkluderte man med at det ikke var noen signifikante forskjeller mellom målingene etter aktivitet og ved kontroll, altså hvile.

I en studie av Racette et al. (27) av 5 menn med en gjennomsnittsalder på 38,4 år og en gjennomsnittlig BMI på $28,4 \pm 4,2$ kg/m², er det ingen opplysninger om tidligere treningsstatus. De syklet 60 min med 50 % av max-puls. Man fant ingen endringer i leptinkonsentrasjonen. Verdiene ble målt tre ganger før treningen startet, og så hvert 10. minutt under treningsøkten. Det ble ikke gjort noen målinger etter dette.

Hickey et al. (28) fant heller ingen endringer i leptinkonsentrasjonen, da 13 mannlige løpere, gjennomsnittsalder 32,2 år, løp 2,16 mil på tredemølle, med en intensitet på 70 % av VO₂ max. Treningstiden varierte mellom 2 timer og 2,5 timer, og kaloriforbruket lå mellom 2200 og 2500 kcal. Sammenhengen mellom leptin og mengde kroppsfett var også til stede hos disse tynne, veltrente personene. Serum leptin-nivået ble målt fastende før løpet og så rett etter løpet.

Olive & Miller (14) ønsket å se om en kortvarig test med maksimal intensitet hadde en annen innvirkning på leptin-nivået enn en 60 minutter treningsøkt med moderat intensitet. Ni trente menn i alderen 22 til 33 år deltok i studien. De hadde en BMI mellom 20,9 og 27,2, gjennomsnitt 24,2. Glukose-, insulin- og leptin-nivået ble målt før trening, rett etter trening og så igjen etter 24 og 48 timer. De to testene ble

gjort med en ukes mellomrom, og deltakerne ble bedt om å ikke endre sine daglige rutiner med tanke på kosthold og trening, så lenge studien varte. Resultatene viste at den kortvarige treningsøkten, med et energiforbruk på ca 200 kcal, ikke førte til signifikante endringer i leptin-nivået, målt opp til 48 timer etter forsøket startet. Derimot så man en reduksjon i leptin på hhv. 18 % og 40 % 24 og 48 timer etter 60 minutter trening med moderat intensitet. Energiforbruket her var i snitt ca 900 kcal.

Fisher et al. (12) hadde som hypotese at pga. glukokortikoidenes effekt på leptin, vil trening med høy intensitet øke leptin-nivået i blodet, i stedet for å senke det. Resultatene viste ingen endringer i leptinkonsentrasjonen.

Perusse et al. (19) gjorde bare én måling etter at treningen var avsluttet, og man kan dermed ikke si noe om hvorvidt man ville sett endringer dersom man også hadde gjort målinger på et senere tidspunkt.

Kraemer et al. (20) fant at både veksthormon og kortisol økte under treningen hos kvinnene som deltok i studien. Forfatterne åpner for muligheten for at økningen i hormoner som stimulerer ekspresjonen av leptin, blir møtt av en økning i nivået av hormoner som hemmer leptinsekresjonen (for eksempel adrenalin) slik at man derfor ikke finner noen endringer i leptin-nivået.

Tjorman et al. (22) fant ingen signifikante endringer i leptinkonsentrasjonen opp til 240 minutter etter treningen. En mulig forklaring til dette, er at økningen i insulin og glukose i blodet etter treningen kan oppfattes av adipocytene som en tilstand av energioverskudd, og at leptinproduksjonen i adipocytene dermed øker. På bakgrunn av den korte varigheten av treningsøktene i denne studien, maksimalt 60 minutter, mener forfatterne at det er lite trolig at endringer i katekolaminer i plasma har hatt betydning for leptinkonsentrasjonen. Derimot kan elimineringen av leptin i nyrene påvirkes under trening, da blodgjennomstrømningen er redusert og filtrasjonsfraksjonen økt. Etter aktiviteten avsluttes, vil blodgjennomstrømningen og filtrasjonsraten igjen øke, noe som resulterer i at substanser, som for eksempel leptin, vil ha en større filtrasjonsrate under og etter treningen. Reduksjonen i leptinkonsentrasjonen etter hvile skyldtes faste, konkluderer forfatterne.

Racette et al. (27) gjorde ingen målinger etter forsøket av avsluttet, og det kan vel være en av årsakene til at man ikke fant noen endringer i leptinverdiene.

Til studien gjort av Hickey et al. (28) kan det innvendes at man kanskje ville sett endringer i leptinkonsentrasjonen dersom man også hadde gjort målinger senere i tid, og ikke bare rett etter treningsøkten, noe forfatterne også selv påpeker. Det kan også diskuteres hvorvidt dette resultatet er relevant for størsteparten av befolkningen, da man her studerte veltrente menn under ekstreme forhold (10).

Olive & Miller (14) ønsket å se hvorvidt plasma glukose og insulinendringer var korrelert med leptin-nivået. Selv om man også så endringer i glukose og insulin under forsøket, var det ingen sammenheng mellom disse endringene og endringene i leptinkonsentrasjonen. Forfatterne mener dette underbygger tidligere forsøk som også har vist at akutte endringer i glukose og insulin har minimale effekter på plasma-leptin.

Det er ingen motsetninger mellom funnene i 4.1.1 og 4.1.2. Målinger av leptin-nivåer rett etter trening viser ingen effekt, derimot ser man en reduksjon i døgnleptin. Denne reduksjonen er avhengig av energiinntak.

4.2 LANGVARIG TRENING OG ENDRINGER I LEPTINKONSENTRASJONEN

4.2.1 UNDERSØKELSER SOM HAR VIST ENDRINGER I LEPTIN-NIVÅET

Artikkel	Kjønn	Varighet	Trente	Utrente	Type trening	Eff på leptin
Reseland et al.	♂	52 uker		x	Kondisjon	↓
Okazaki et al.	♀	12 uker		x	Kondisjon	↓
Pasman et al.	♂	64 uker		x	Kondisjon	↓

Reseland et al. (29) undersøkte 186 menn med metabolsk syndrom. Gjennomsnittsalderen var 44,9 år og gjennomsnitts BMI 28,6 kg/m². Personene ble delt i fire grupper: diett, trening, diett kombinert med trening og kontroll, og fulgt i ett år. Treningen bestod av 60 minutter kondisjonstrening 3 ganger ukentlig. Resultatene viste at både diett, trening og kombinasjon diett og trening reduserte leptin-nivået.

Okazaki et al. (30) fant også en reduksjon i leptin-nivået etter å ha fulgt 41 kvinner; 15 overvektige (BMI > 26 kg/m²) og 26 normalvektige, over en 12-ukers periode med livsstilsendringer for å redusere kardiovaskulære risikofaktorer. Kvinnene var i alderen 40 til 60 år. De fikk råd ang diett, og de fulgte et daglig treningsprogram med 10 minutter strekkøvelser kombinert med 30 kondisjonstrening, enten på ergometersykel, tredemølle eller low impact aerobic. Før forsøket startet, var plasma leptin-nivået signifikant høyere i gruppen av overvektige sammenlignet med gruppen normalvektige. Etter 12 uker hadde nivået sunket signifikant i begge gruppene. Samlet fant man et vekttap i begge gruppene.

Pasman et al. (31) fulgte 15 overvektige menn, gjennomsnittlig BMI 29,8 kg/m², over en periode på 16 måneder. Etter 4 måneders trening med lav til moderat intensitet én time 3 til 4 ganger ukentlig, og en lavkaloridiett de to første månedene, ble personene delt i to grupper. Den ene gruppen fortsatte å trene, mens den andre gruppen fungerte som kontroll, og sluttet å trene. Fastende blodprøver ble tatt ved oppstart og etter 2, 4, 10, og 16 måneder. Etter 4 måneder hadde leptin-nivået sunket i begge gruppene, mens det ved 10 og 16 måneder var signifikante forskjeller mellom de to gruppene.

Reseland et al. (29) viste at endringene i leptinkonsentrasjonen korrelerte med endringene i BMI både ved diett, trening og en kombinasjon av diett og trening, mens en slik sammenheng mellom endring i leptinkonsentrasjonen og prosent kroppsfett kun kunne observeres hos de personene som hadde trent, og ikke hos de som kun hadde gått på diett. Endringene i leptinkonsentrasjonene var større enn de ut fra endringene i BMI og fettmasse skulle tilsi, både hos de som hadde gått på diett og de som hadde trent.

Okazaki et al. (30) fant at plasma-leptin var positivt korrelert med BMI både før og etter forsøket. 14 av de 41 kvinnene hadde enten ingen endring eller eventuelt en liten økning, i fettmasse, men også hos disse kvinnene fant man en reduksjon i leptinverdiene. Da sammenhengen mellom leptin og BMI endret seg noe etter de 12 ukene, konkluderer forfatterne med at dette kan skyldes at produksjonen av leptin per enhet fettmasse ble redusert under forsøket. De reduserte leptinverdiene skyldtes trolig vektreduksjonen og andre ukjente faktorer.

Pasman et al. (31) fant at de første to månedene var endringen i prosent kroppsfett ikke korrelert med endringene i leptin, mens man ved 4 til 16 måneder fant at endringene i prosent kroppsfett var signifikant korrelert med endringene i leptin-nivået. Endringene i leptin-nivået var i hele perioden relatert til endringene i insulin. Sammenhengen mellom insulin og leptin var til stede også etter korreksjon for prosent fettmasse, og man konkluderer med at trening reduserer plasma leptin-nivået uavhengig av endringer i plasmainsulin og prosent kroppsfett. Antall treningstimer ukentlig hadde signifikant sammenheng med endringene i leptinkonsentrasjonen, noe som muligens skyldes redusert leptinsekresjon eller økt eliminering av leptin.

Da man ikke fant noen uavhengige effekter av trening på leptin før etter 16 måneder, mener forfatterne at varigheten av treningen over tid er viktig, og at dette kan være en av grunnene til at Perusse et al. (19) ikke fant noen effekt på leptin etter å ha korrigert for endringer i fettmasse. Videre påpeker Pasman et al. (31) at BMI hos deltakerne i denne studien var høyere enn den gjort av Perusse et al. (19), og at dette kanskje kan bety at trening normaliserer leptin-nivået hos overvektige, noe som gir mer uttalte resultater. Ved avslutningen av studien hadde treningsgruppen lavere midjeomkrets enn kontrollgruppen. Undersøkelser har vist at overvektige personer med mye abdominal fedme, responderer på trening med økt insulinsensitivitet via en reduksjon i prosent kroppsfett og abdominal fedme. Regionale forskjeller i katekolamin-indusert lipolyse åpner for muligheten at leptinproduksjonen varierer i de ulike delene av kroppen.

En mulig forklaring på det observerte reduserte leptin-nivået, er at leptin i adipocytene akutt reguleres av andre hormoner. Katekolaminer hemmer frigjøringen av leptin fra adipocytene, mediert via beta1- og beta2-adrenerge reseptorer. Ved trening over en lengre periode, er det mulig reduksjonen i leptin er knyttet til langvarig stimulering av beta3-adrenerge reseptorer (36).

4.2.2 UNDERSØKELSER SOM IKKE HAR VIST ENDRINGER I LEPTIN-NIVÅET

Artikkel	Kjønn	Varighet	Trente	Utrente	Type trening	Eff på leptin
Perusse et al.	♂+♀	20 uker		x	Sykkel	→
Kraemer et al.	♀	7 uker	x		Løp	→
Dirlewanger et al.	♂+♀	3 dager			Sykkel	→

I en studie av Perusse et al. (19) fulgte man 51 menn og 46 kvinner over en 20-ukers periode, der de trente 30 til 50 minutter på ergometersykkel 3 ganger i uken. Treningen gav en signifikant reduksjon i fettmasse og prosent kroppsfett hos menn, men ikke hos kvinner. Man fant ingen signifikante endringer i verdiene av glukose og insulin etter de 20 ukene.

Kraemer et al. (18) fant ingen endringer i leptinkonsentrasjonen over en 7-ukers periode. De fulgte 7 kvinnelige løpere i alderen 14 til 16 år.

Dirlewanger et al. (25) fant ingen endringer i leptin-nivået etter å ha fulgt 11 testpersoner, 4 menn og 7 kvinner, over 3 dager, under 3 ulike forhold: 1) ingen trening, 2) trening, 2 x 30 minutter sykling med 60 % av VO2 max daglig, kombinert med samme diett som i 1), og 3) trening kombinert med diett som dekket det økte energiforbruket. Leptin ble målt fastende. Sammenlignet med studien gjort av

Koutsari et al. (23) der man fant at en karbohydratrik diett gir høyere fastende leptinkonsentrasjon, og at trening kombinert med en karbohydratrik diett reduserer både fastende og ikkefastende leptin, kan årsaken til at Dirlwanger et al. (25) ikke fant noen endringer i leptin-nivået være at energiforbruket var mindre i denne studien enn i forsøket gjort av Koutsari et al. (23).

Perusse et al. (19) viste at plasma leptin-nivået var sterkt korrelert med prosent kroppsfett og fastende insulin både hos kvinner og menn, men man fant ingen signifikante endringer i leptin-nivået etter de 20 ukene, når man hadde korrigert for endringene i fettmasse. Da denne justeringen resulterte i en økning i P-verdiene hos menn, mens det for kvinner gav en reduksjon i P-verdien, påpeker forfatterne at leptinresponsen på trening kan være kjønnsesifikk. Kjønnshormoner er én faktor som kan påvirke denne kjønnsforskjellen. I denne studien fant man store individuelle forskjeller i leptinresponsen til trening. Man forklarer dette med at treningen kan gi endringer i produksjonen og elimineringen av leptin, og at dette ikke viser seg ved én enkelt plasmakonsentrasjonsmåling, og at man er usikker på om leptin sirkulerer fritt eller bundet, og at denne ratioen kan variere mellom normal- og overvektige. Leptin-nivået ble i denne studien ikke målt fastende, noe som også kan forklare variasjonene i leptinresponsen.

5. KONKLUSJON

Studiene er svært ulike når det gjelder antall forsøkspersoner man har inkludert. Det kan invendes at man i noen studier har svært få deltakere, og at det derfor kan være vanskelig å konkludere. Kjønn og bruk av kontrollgruppe varierer også, og noen av studiene påpeker ikke hvorvidt plasmaprøvene er tatt fastende eller ikke. Intensiteten på treningen varierer også, noe som kan ha betydning for påvirkningen på leptin-nivået.

Studiene viser en reduksjon i sirkulerende leptin etter én enkelt treningsøkt, men at denne reduksjonen er detekterbar først etter en 24-48 timers periode, og er relatert til energibalansen. Litteraturen gir ikke noe entydig svar på hvorvidt langvarig trening endrer plasma leptin. Noen studier har funnet en reduksjon i leptin-nivået når man har korrigert for endringer i fettmasse, mens andre studier ikke har funnet en slik reduksjon.

Referanser:

1. Zang Y, Proenca R, Maffei M, et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
2. Helland IB, et al. *Pediatrics* 1998; 101: E12-16
3. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810-1813
4. Wang et al. *Nature* 1998; 393: 684-688
5. Bado et al. *Nature* 1998; 394: 790-793
6. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG 1997 Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 11073-11078
7. Kraemer RR, Chu H, Castracane D: Leptin and Exercise. *Exp Biol Med* 2002; 227: 701-708
8. van Aggel-Leijssen DPC, van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WHM: Regulation of average 24 h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 151-158
9. Friedman JM, Haalaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770
10. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF: Entrainment of the Diurnal Rhythm of Plasma Leptin to Meal Timing. *J Clin. Invest.* 1997; 100: 1882-1887
11. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al.: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701
12. Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, et al.: Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol* 2001; 91: 680-686
13. Friedman: The Function of Leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutrition reviews*, 2002
14. Olive JL, Miller GD: Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition* 2000; 17: 365-369
15. Hilton LK, Loucks AB: Low energy availability, not stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278: E43-E49
16. Hickey MS, Calsbeek DJ: Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med.* 2001; 31: 583-589
17. Elias AN, Pandian MR, Wang L, Suarez E, James N, Wilson AF: Leptin and IGF-I in unconditioned male volunteers after short exercise. *Psykoendocrinology* 2000; 25: 453-461
18. Kraemer RR, Acevedo EO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD: Leptin and steroid hormone responses to exercise in adolescent female runners over a 7-week season. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86: 85-91
19. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C: Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83: 5-10
20. Kraemer RR, Johnson LG, Haltrom RW, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal females with and without hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 171-177

21. Weltman A, Pritzlaff J, Wideman L, Considine V, Fryburg A, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD: Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young males. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1556-1561
22. Tjorman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV: Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20: 444-450
23. Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn KN, Hardman AE: Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. *Int J of Obesity* 2003; 27: 901-906
24. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K: High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48: 334-341
25. Dirlewanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneiter P, Jequier E, Tappy L: Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. *Eur J Appl Physiol* 1999; 79: 331-335
26. Duclos M, Corcuff JB, Ruffiez A, Roger P, Manier G: Rapid leptin decrease in immediate post-exercise recovery. *Clinical Endocrinology* 1999; 50: 337-342
27. Racette SB, Coppack SW, Landt M: Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2275-2277
28. Hickey M, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Caro JF: Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol* 1996; 271: E938-E940
29. Reseland J, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme In Drevon CA: Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 240-245
30. Okazaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M: Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999; 26: 415-420
31. Pasma WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM: The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 1998; 274: E280-E286
32. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M: Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-698
33. Wisse BE, Campfield LA, Marliss EB, et al: Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 321
34. Reseland J, Hollung K, Drevon CA: Leptin- fettvevshormon med mange funksjoner. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening* 1999; 119: 2024-2027
35. Thong FSL, McLean C, Graham TE: Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2037-2044